

PROFIRIA AGUDA: O QUE PRECISAMOS SABER

ACUTE PORPHYRIA: WHAT DO WE NEED TO KNOW

DOI: 10.5380/rmu.v1i1.40681

Felipe Wolff Schwambach¹, Patricia Albizu Piaskowy¹, Marja Carolina Rufino dos Santos¹,Camila Gallo Pilger¹, Glbran Avelino Frandoloso¹

RESUMO

As porfirias são patologias relacionadas a um defeito metabólico presente na via de biossíntese do heme. São doenças pouco conhecidas, e por serem raras, com sintomas inespecíficos e com uma variedade ampla na sua apresentação, muitas vezes ocorre atraso no diagnóstico, com demora no tratamento e piora do prognóstico. Podem ser divididas em porfirias cutâneas e agudas, com manifestações neurológicas ocorrendo nessa última. Esse artigo visa uma revisão sobre as porfirias agudas e esclarecimento sobre o assunto.

Palavras chave: porfiria, doenças metabólicas, manifestações clínicas, neuropatia.

ABSTRACT

The porphyrias can be considered as a pathology related to a metabolic defect in the biosynthesis pathway of the heme. They are rare and not very well known diseases, what in addition to a wide range of presentations and symptoms leads to a delay in the diagnosis, treatment and poor prognosis. They can be classified into cutaneous and acute porphyria - this second characterized by neurologic symptoms. The meaning of this paper is to review about acute porphyrias.

Key-words: Epidemiology. Sensibility. Multi-drug resistant organisms.

¹-Universidade Federal do Paraná

Contato do Autor / Mail to:

Felipe Wolff Schwambach - felipewsch@gmail.com

Rua General Carneiro, 181 - Alto da Glória Curitiba - PR, 80060-900, 10º Andar, Departamento de Clínica Médica

CASO CLÍNICO

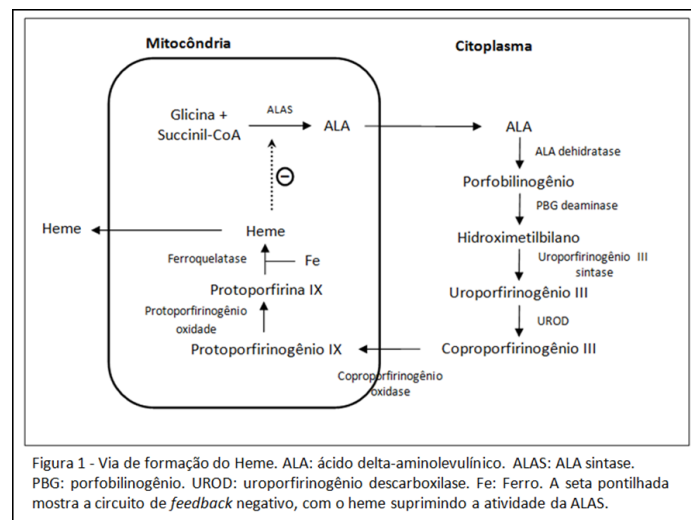
Paciente feminina de 28 anos, previamente hígida e sem uso regular de medicações. Inicia com dor abdominal difusa associada a parestesia em mão direita. Evolui com parestesia em todo o membro superior direito e membros inferiores, associado à redução da força muscular de forma ascendente. Também apresenta taquicardia sem febre, desorientação com episódios de delírio e dor por todo corpo, principalmente membros. Evolui para tetraplegia e insuficiência ventilatória com necessidade de intubação orotraqueal. Sem sinais de irritação meníngea; bem como alterações ao exame cardiopulmonar ou abdominal. Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética de crânio sem alterações, assim como eletrólitos séricos, parcial de urina, hemograma com contagem de plaquetas e provas inflamatórias. Culturas de sangue, urina e líquido negativos para bactérias e exame para HIV negativo.

Diante de um paciente com sinais e sintomas como dor abdominal, taquicardia, parestesia de membros ou redução da força muscular, psicose ou delírios, náusea, vômitos ou constipação, uma hipótese a ser investigada é de porfiria aguda. Essas doenças raras ocorrem com sintomas arrastados e inespecíficos, muitas vezes sendo subdiagnosticadas. O principal diagnóstico diferencial é com a síndrome de Guillain-Barré, mas as vasculites e intoxicação por chumbo também devem ser investigados. Nesse artigo serão revisados os aspectos clínicos das porfirias agudas.

INTRODUÇÃO

As porfirias são patologias associadas a defeitos metabólicos na biossíntese do heme¹⁻⁹. O heme é composto por um íon ferroso e um anel tetrapirrólico denominado protoporfirina IX, que para alcançar a sua estrutura final passa por um complexo processo de conversão a partir de resíduos de glicina e succinil-CoA, com posterior quelação de ferro^{1-3,5-9}. Esse fenômeno é catalisado em oito estágios enzimáticos¹⁻⁹ (Figura 1). Deficiências na produção das sete últimas enzimas envolvidas dão origem aos sete tipos de porfirias, cada qual referente à sua enzima deficiente no organismo. São eles, na ordem respectiva de etapas enzimáticas deficientes: porfiria com deficiência de ALA desidratase (PAD), porfiria intermitente aguda (PIA), porfiria eritropoiética congênita, porfiria cutânea tarda (PCT), coproporfiria hereditária (CPH), porfiria variegada (PV) e protoporfiria eritropoiética (PPE)¹⁻⁹.

Os órgãos nos quais a produção do heme é mais marcante são a medula óssea - onde há alta demanda desta molécula para a síntese tanto de



hemoglobina quanto de outras hemoproteínas - e o fígado, pois o heme é constituinte de diversas proteínas, em especial do cito-cromo p450^{1,3,5}.

As manifestações clínicas das porfirias se devem ao acúmulo de substâncias intermediárias da via de produção do heme, que não puderam ser convertidas no produto final devido à deficiência enzimática^{5,8-9}. Essas substâncias tem efeito neurotóxico^{5,9}, com destaque para o ácido delta-aminolevulínico (ALA)^{6,9} e o porfobilinogênio^{6,7,9}. Também desencadeiam fotossensibilidade pelo seu acúmulo na pele⁹, causando lesões cutâneas de grau variável após exposição solar.

Podem ser classificadas quanto ao local de maior acúmulo dos intermediários do heme como eritropoiéticas (PEC e PPE) ou hepáticas (PAD, PIA, PCT, CPH e PV)^{1,2,8,9}. Também podem ser classificadas pelas manifestações clínicas majoritárias^{1,8,9} como porfirias agudas - cuja manifestação se dá por surtos neurológicos, característicos das porfirias hepáticas com exceção da PCT^{8,9}. E porfirias cutâneas - incluem a PCT e os dois tipos de origem eritropoiética⁹ (Figura 2). A CPH e a PV podem cursar com sintomas neurológicos e cutâneos, sendo as vezes denominado como tipo misto^{1,2}. Apesar do termo porfiria aguda, este não descreve corretamente as manifestações clínicas, que podem ser crônicas e persistentes⁸.

As porfirias são essencialmente doenças genéticas, sendo as de herança autossômica recessiva a PAD e a PEC^{1,2,5-9}. As demais têm padrão autossômico dominante^{1,2,5-9}. Ocorre penetrância incompleta⁶⁻¹⁰, estimando-se que 80% dos pacientes que apresentam uma mutação que determine a deficiência enzimática nunca desenvolverão sintomas da doença - sendo chamada de porfiria latente⁷. A porfiria cutânea tarda, o tipo mais comum, está fortemente relacionada a fatores ambientais, sendo na maior parte das vezes adquirida⁹.

A primeira enzima da via, ácido delta-aminolevulínico sintase (ALAS), é o passo limitante de

| | Eritropoiéticas | Hepáticas | |
|---|---|---|--------|
| Cutâneas | Porfíria Eritropoiética Congênita (PEC) | Porfíria Cutânea Tarda (PCT) | Agudas |
| | Protoporfíria Eritropoiética (PPE) | Porfíria por Deficiência de ALA desidratase (PAD) | |
| Figura 2 - Classificação das porfirias. | | Porfíria Intermitente Aguda (PIA) | |
| | | Coproporfíria Hereditária (CPH) | |
| | | Porfíria Variegada (PV) | |

toda a reação⁵⁻⁸. Dessa forma, na porfíria, substâncias que aumentam sua atividade levam ao acúmulo de substratos intermediários da via e podem desencadear a sintomatologia da porfíria⁶. Exemplos são o tabaco, álcool, alguns medicamentos, drogas ou mesmo estados inflamatórios/infecciosos, jejum prolongado, stress e stress cirúrgico^{6-8,10}. Também hormônios endógenos, principalmente a progesterona, podem ser causas de agudização da doença, explicando porque esses ataques são mais frequentes em mulheres^{8,10}. De forma oposta, substâncias que regulam negativamente a ALAS diminuem a velocidade da via metabólica e reduzem o acúmulo de intermediários tóxicos, como ocorre com a glicose, o heme (feedback negativo) e a Hematina, elemento extraído do sangue humano semelhante ao heme^{6,7}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As porfirias agudas são doenças cujo curso assintomático intercala-se com períodos de exacerbação e manifestação clínica. Os sinais e sintomas da exacerbação envolvem alterações neurológicas⁹, podendo ser resultado da disfunção do sistema nervoso autonômico, periférico ou central⁶. O curso clínico pode ser agudo ou mais arrastado, assim como autolimitado ou progressivo⁷.

Neuropatia Autonômica

A dor abdominal é o sintoma mais comum da crise^{6,8-11}, sendo difusa e inespecífica⁸ e geralmente acompanhada de náusea, vômitos, constipação ou diarreia⁵⁻⁸; desencadeada por gastroparesia e pseudo-obstrução pela neuropatia esplâncnica^{5,6}. A taquicardia é outra manifestação comum^{5,6,11}, podendo preceder a neuropatia periférica em várias semanas^{6,12}. Pode haver disfunção esfinteriana, diaforese, hipertensão e menos comumente hipotensão postural^{5-7,11}. Arritmias cardíacas podem ocorrer sendo uma causa importante de óbito⁷.

Neuropatia Autonômica

É primariamente motora^{7,8}, sendo este um achado comum⁶. Ocorre geralmente de três a 75 dias

após o início da crise^{5,6}, evoluindo para um déficit máximo em torno de 30 dias se o tratamento não for iniciado⁵. Pode causar fraqueza, plegia ou arreflexia⁵, com estimativa que complique 10 a 40% dos casos de porfíria aguda⁶. Se inicia normalmente pelos membros superiores^{7,8}, sendo a musculatura proximal a principal acometida em 80% dos casos^{5,6}. Pode ser uni ou bilateral com flutuação da sua intensidade entre os dias⁷. Ocorre comprometimento sensitivo em 60% dos pacientes, acometendo as extremidades dos membros (padrão em luva e bota) em metade dos casos e outra metade com comprometimento proximal⁶, se manifestando como dor neuropática ou parestesia⁸. Os nervos cranianos também são acometidos em 75% das vezes⁶ principalmente o III, VII e X pares⁷. No comprometimento extremo da doença, pode haver tetraplegia e insuficiência respiratória com necessidade de suporte ventilatório⁵, sendo esse último a principal causa de morbidade e mortalidade⁶.

Disfunção do sistema nervoso central

Envolve alterações do estado mental, desordens psiquiátricas e quadros epiléticos⁶. A alteração do estado mental pode ser com ansiedade, irritabilidade, insônia, inquietação, além de encefalopatia de graus variados, inclusive com rebaixamento do nível de consciência^{6,7}. Desordens psiquiátricas podem ser diversas, sendo a depressão, as alucinações e delírios as mais comuns. No entanto, quadros de isolamento social, psicose, agressividade, hipomania e catatonia também são relatados^{6,7}, inclusive com tentativas de suicídio^{7,13}. Quadros convulsivos podem ser focais ou generalizados, raramente sendo a primeira manifestação da crise⁷.

Todo o quadro de neuropatia tende a regredir completamente após a crise da doença⁷⁻⁹. As manifestações autonômicas e do sistema nervoso central geralmente tem recuperação rápida⁵, porém a neuropatia tem regressão mais lenta, de forma progressiva a depender do extensão e intensidade da lesão axonal⁵. No entanto, podem persistir alguns sintomas residuais, sendo a fraqueza da musculatura distal e a perda sensorial as mais frequentes⁷. Após crises repetidas, há sobreposição da lesão neurológica, resultando em fraqueza crônica e hipotrofia muscular⁵.

O acometimento hepático não é comum nas porfirias. Apenas a protoporfíria eritropoiética, em uma parte pequena de indivíduos (<10%) pode cursar com hepatopatia severa, cirrose e colestase⁹. O risco de carcinoma hepatocelular é aumentado na PV, PIA e CPH¹⁰, não estando relacionado com hepatopatia crônica ou aguda.

O principal diagnóstico diferencial é com a síndrome de Guillain-Barré, devido as manifestações clínicas semelhantes. Outra patologia é a intoxicação por chumbo, um metal pesado que leva a uma neuropatia idêntica à vista na porfíria⁶ - mas em geral

| | Atividade da porfobilinogênio deaminase em eritrócitos | Porfirinas urinárias | Porfirinas fecais | Porfirinas séricas |
|--|--|--|---|---------------------------|
| Porfíria Intermitente aguda (PIA) | Redução de 50% em 90% casos | Muito aumentada. Princ. Uroporfirina | Normal ou pouco aumentada | Normal ou pouco aumentada |
| Coproporfíria hereditária (CH) | Normal | Muito aumentada. Princ. Coproporfirina | Muito aumentada. Princ. Coproporfirina | Usualmente normal |
| Porfíria Variegada (PV) | Normal | Muito aumentada. Princ. Coproporfirina | Muito aumentada. Princ. Coproporfirina e Protoporfirina | Muito aumentada |

Tabela 1 - Achados laboratoriais para diferenciação das porfirias hepáticas agudas. Em destaque os principais pontos que permitem a classificação.

uma história de exposição a essa substância esclarece o diagnóstico. Deve-se distinguir quadros de vasculite e polimiosite⁶⁻⁸. Uma vez que na crise de porfíria ocorrem manifestações psiquiátricas, pode haver confusão diagnóstica com esquizofrenia, depressão e distúrbios de somatização⁶. O seu possível desencadeamento pelas variações hormonais na mulher pode resultar em um quadro de ansiedade e ser erroneamente diagnosticada como síndrome pré-menstrual (popularmente conhecida como tensão pré-menstrual)⁷. laboratório do hospital no período de 10 meses, correspondentes a janeiro de 2012 a outubro de 2012. Foram avaliados somente amostras com resultado de antibiograma disponível. Foram excluídas as amostras do mesmo paciente com isolamento do mesmo patógeno.

DIAGNÓSTICO

As porfirias hepáticas agudas são facilmente reconhecidas quando se apresentam com sua tríade diagnóstica clássica de dor abdominal, neuropatia e alteração do estado mental⁶. No entanto, por ser uma doença rara, com sintomas inespecíficos e com uma ampla variedade em sua apresentação, pode haver erros diagnósticos, além de muitas vezes ele ser tardio ou mesmo não ocorrer⁶.

Inicialmente, deve-se dividir o diagnóstico da doença em dois grupos de pacientes: pacientes sintomáticos ou assintomáticos⁷.

Nos pacientes sintomáticos, este se baseia na história clínica associada ao aumento das porfirinas no sangue, urina e fezes⁹, indicando um acúmulo de intermediários da via do heme devido à deficiência enzimática.

Primeiramente, usa-se um teste qualitativo de triagem, com avaliação do porfobilinogênio urinário^{5,7-9}. Diante de um resultado positivo, tem-se o diagnóstico de porfíria hepática aguda e está indicado o início do tratamento após coleta de material para exames subsequentes, sem que essa coleta cause atraso à terapêutica⁸. Esse teste de triagem será negativo apenas na porfíria por deficiência da ALA desidratase – a qual é rara; quando o tratamento com heme já foi iniciado – já que ocorre um rápido decréscimo do valor dos precursores do heme com o tratamento; e em alguns casos de porfíria variegada e coproporfíria hereditária⁸. Diante de um teste negativo mas persistindo a suspeita clínica, novos exames devem ser colhidos sem que o diagnóstico seja excluído⁷.

Após o diagnóstico inicial, indica-se a coleta de novos exames para a diferenciação do tipo específico de porfíria hepática aguda. Realiza-se a dosagem quantitativa do ALA, porfobilinogênio e porfirinas no sangue, urina e fezes, além da avaliação da atividade enzimática das enzimas da via do heme^{5,8}. A interpretação laboratorial dos resultados é muitas vezes confusa, com sobreposição dos valores⁵. No entanto, a proporção do aumento de cada intermediário mostra qual enzima encontra-se deficiente⁵, indicando o diagnóstico como exposto na tabela 1. É sempre recomendada a complementação com o teste genético e mensuração da atividade enzimática⁸. O aumento do ALA associado a níveis normais de porfobilinogênio sugere a porfíria por deficiência da ALA desidratase; entretanto, outras condições devem ser excluídas, como intoxicação por chumbo e tirosinemia tipo I⁸.

Nos indivíduos assintomáticos, fora da crise aguda da doença, a dosagem de intermediários da via do heme não é útil, pois em sua maioria se encontrarão

dentro dos valores normais⁷. Dessa forma, recorre-se à avaliação da atividade enzimática em eritrócitos e ao teste genético. Este último avalia diretamente no DNA a mutação de genes que codificam enzimas da via de síntese do heme, o qual permite um diagnóstico rápido e muito preciso⁸. Seu uso é de grande importância para avaliar indivíduos sob risco de exacerbação aguda da doença e nos familiares de pessoas afetadas pela porfiria⁸. Chama-se atenção para o fato de que 80% dos indivíduos com alguma mutação genética nunca desenvolverão sintomas^{5,8}.

Outro teste que pode ser utilizado para indivíduos assintomáticos é a avaliação da atividade do porfobilinogênio deaminase nos eritrócitos, enzima essa que, se deficiente, causa a PIA. Essa avaliação é útil na triagem de familiares de um indivíduo afetado e para o diagnóstico da doença nos indivíduos com porfobilinogênio aumentado⁸, sendo que o valor normal da atividade enzimática não exclui o diagnóstico. Para a PV e CPH, a quantificação da atividade enzimática é de grande dificuldade técnica, não sendo disponível rotineiramente.

TRATAMENTO

Geralmente o manejo da crise de porfiria é feito com o paciente internado⁸. Inicialmente deve-se suspender os fatores que possam ter desencadeado a exacerbação, assim como optar pelo uso apenas de medicações seguras na porfiria⁵⁻⁸.

O tratamento pode ser dividido em terapia sintomática-ca/suportiva e terapia modificadora de doença⁵.

Terapia sintomática/suportiva

Se inicia com a monitoração do paciente. Atenção deve ser dada à reposição volêmica adequada, em especial se houver vômitos ou baixa ingestão, sempre atentando aos níveis de eletrólitos séricos^{5,9,14}. O controle da dor pode ser feito com Paracetamol e/ou opióides^{6,8,14}, tendo-se em mente que podem ser necessárias altas doses de morfina ou meperidina¹⁴. Clorpromazina é recomendado para manejo da agitação e ansiedade¹⁴; betabloqueadores proporcionam um bom controle da hiperatividade simpática, assim como da hipertensão e taquicardia^{5-9,14}; infecções concomitantes devem ser adequadamente tratadas, e sinais de insuficiência respiratória devidamente observados^{7,9}. O tratamento de crises convulsivas requer cuidado, pois a maioria dos anticonvulsivantes podem exacerbar o quadro de porfiria^{6,8,9,14}, sendo que a fenitoína, carbamazepina e fenobarbital devem ser evitados^{6,14}. O tratamento deve ser com gabapentina, podendo-se optar pelo propofol em crises refratárias⁶.

Terapia modificadora de doença

É direcionado à supressão da enzima ALA sintase^{5,6,8,14}, e deve ser iniciada tão logo quanto possível, pois altera o prognóstico do paciente e a evolução do quadro^{7,8}. Sendo essa enzima o passo limitante de toda a via de formação do heme⁵⁻⁸, sua supressão leva à redução de intermediários tóxicos da via⁵⁻⁸, reduzindo assim a lesão neurológica e possibilitando a melhora clínica.

A terapia padrão baseia-se na infusão endovenosa de glicose de 300-400 gramas ao dia^{5,6,8,14}, atentando-se para hiponatremia induzida pelo solução glicosada^{5-9,14}. A terapia com hematina ou hemina, um complexo férrico tetrapirrólico semelhante ao heme humano, é a primeira escolha para o tratamento⁷⁻⁹. É um inibidor da ALAS^{6,8,14}, sendo usado com sucesso nas crises, superando a terapia padrão com glicose⁸. No entanto, como esse medicamento ainda não está disponível no Brasil¹⁵ e pelo seu alto custo, seu uso ainda é restrito. A dose de hemina (Normosang®) recomendada é de 3-4 mg/Kg/dia, endovenoso, a cada 24 horas durante três a quatro dias^{6,8}. Se iniciada precocemente, uma melhora clínica é esperada em um a dois dias⁶. O uso por um período mais prolongado pode ser considerado em caso de resposta clínica pobre após esse período⁶. Deve-se ter em mente que a lesão neurológica axonal demora para regredir, não melhorando de imediato após a terapia adequada⁵. Apesar deste tratamento ser útil na agudização da doença, ela não previne novas exacerbações no futuro⁶, além de não agir nos sintomas que permanecem a longo prazo⁶.

O transplante de fígado tem sido feito com sucesso em pacientes com PV e PIA, com a normalização bioquímica e prevenção das crises da doença⁶.

A terapia genética é a expectativa de tratamento para o futuro, com pesquisas em andamento com genes da PIA^{6,8}.

ACOMPANHAMENTO E PROGNÓSTICO

O acompanhamento dos pacientes com porfiria é pautado na prevenção das crises^{5,6}. A educação do paciente e identificação de fatores que possam desencadear a doença é muito importante na prevenção⁸.

O uso de medicações deve ser minimizado⁵ e limitado às drogas sabidamente seguras na porfiria^{5-8,10}, pois diversas medicações podem desencadear crises da doença^{5-8,10}. Todo medicamento necessário deve ser consultado quanto a sua segurança, que pode ser avaliado em diversas listas, disponibilizadas em web sites dedicados ao assunto, como os abaixo: <http://db.porphyrifoundation.com/forms/drug->

[search.lasso](http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/selecting-drugs.asp) e <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/selecting-drugs.asp>.

Além disso, estes pacientes devem evitar dieta com restrição de carboidratos ou jejum prolongado^{5,7}. Devem manter uma ingestão oral satisfatória para manutenção do peso com o acompanhamento nutricional adequado e devem abster-se do consumo de bebidas alcoólicas e uso de tabaco ou drogas^{7,8}. Em mulheres nas quais as crises são desencadeadas pela menstruação, o uso de análogos do GNRH é uma opção^{7,14}.

O prognóstico em geral é bom^{5,7,8}, principalmente naqueles pacientes que conseguem evitar fatores desencadeantes da crise aguda e nos que recebem pronto tratamento durante as exacerbações^{7,8}.

CONCLUSÃO

Como a crise de porfiria é incomum e por se manifestar de forma inespecífica, o diagnóstico muitas vezes é demorado, o que atrasa o tratamento e piora o prognóstico. Deve-se ter alta suspeição clínica, com realização de exames diagnósticos adequados. O tratamento deve ser iniciado mesmo na suspeita clínica caso exames confirmatórios não possam ser realizados. Há um aumento da morbimortalidade com o atraso na terapia, o que pode prolongar o tempo de internação, aumentando assim o risco de infecções e outras complicações possíveis, além de piorar a extensão e intensidade da lesão neurológica pelos produtos tóxicos da via do heme, prolongando o tempo de recuperação da neuropatia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FAUCI AS et al. Harrison Medicina Interna. 17ª edição. 2v. Rio de Janeiro: McGraw Hill interamericana do Brasil, 2008. p.2434-2444.
2. ANDERSON KE, Porphyrrias: An overview. Disponível em: <http://www.uptodate.com/>. Acesso em: 18/03/2013.
3. THOMAS MD et al. Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas. 7ª edição. Editora Blucher; 2011. p. 814-819.
4. MORAES CT; DIAZ F; BARRIENTOS, A. Defects in the Bio-synthesis of Mitochondrial Heme c and Heme a in Yeast and Mammals. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2004;1659:153–159.
5. ALBERTS JW; FINK JK Porphyric Neuropathy. *Muscle Nerve* 2004;30:410–422.
6. SIMON NG; HERKES GK The Neurologic manifestations of the Acute porphyrias. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2011;18:1147–1153.
7. CRIMLISK HL; The Little imitator - Porphyrria: a Neuropsychiatric Disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* .1997;62:319-328.
8. ANDERSON KE et al. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of the Acute Porphyrrias. *Annals of Internal Medicine*. 2005;142:439-450.
9. CHEMMANUR AT; BONKOVSKY HL Hepatic Porphyrrias: Diagnosis and Management. *Clinics in Liver Disease*. 2004;8:807–838.
10. SASSA S; Modern Diagnosis and Management of the Porphyrrias. *Br J Haematol*. 2006;135:281–292.
11. THADANI H; DEACON A; Peters T Diagnosis and Management of Porphyrria. *BMJ* 2000;320:1647–1651.
12. RIDLEY A; HIERONS R; CAVANAGH JB Tachycardia and the Neuropathy of Porphyrria. *Lancet* 1968;2:708–710.
13. EL-SHAZLY M; Acute Intermittent Porphyrria: A Family Study. *Bry Hosp Med*. 1995;53:169-170.
14. KALMAN DR; BONKOVSKY HL, Management of Acute Attacks in the Porphyrrias. *Clinics in Dermatology*. 1998;16:299–306.
15. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União - Nota Técnica N° 35 /2012. Brasília: 2012. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Mar/22/hemina_hematina.pdf. Acesso em: 05/04/2013.
16. American Porphyrria Foundation. Disponível em: <<http://www.porphyrriafoundation.com>>. Acesso em: 03/-04/2013.
17. European Porphyrria Network. Disponível em: <<http://www.porphyrria-europe.org/index.asp>>. Acesso em: 03/-04/2013.
18. LEVIN KH; Variants and Mimics of Guillain Barré Syn-drome. *The Neurologist*. 2004;10:61-74.